

副腎髓質のエンドセリンの役割：褐色細胞腫2例での検討

大中, 佳三
九州大学医学部内科学教室第三講座

大池, 正宏
九州大学医学部内科学教室第三講座

高柳, 涼一
九州大学医学部内科学教室第三講座

柳瀬, 敏彦
九州大学医学部内科学教室第三講座

他

<https://doi.org/10.15017/7329762>

出版情報：福岡醫學雑誌. 84 (3), pp.97-99, 1993-03-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



副腎髄質のエンドセリンの役割： 褐色細胞腫 2 例での検討

九州大学医学部内科学教室第三講座

大 中 佳 三・大 池 正 宏・高 柳 涼 一
柳 瀬 敏 彦・土 師 正 文・名和田 新

The Role of Endothelin in Adrenal Medulla: Identification of Endothelin and its Receptor in Two Cases of Pheochromocytoma.

Keizo OHNAKA, Masahiro OIKE, Ryoichi TAKAYANAGI,
Toshihiko YANASE, Masafumi HAJI and Hajime NAWATA

*Third Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812*

To clarify the role of a novel vasoactive peptide endothelin in endocrine hypertension, we examined endothelin (ET)-like immunoreactivity and the ET binding sites in the tissues of two pheochromocytoma. Case 1 was a 25-year-old woman who manifested multiple endocrine neoplasia (MEN) II b with left adrenal pheochromocytoma, and case 2 was a 48-year-old woman with familial bilateral pheochromocytoma. In both cases, fairly high amount of ET-like immunoreactivity was detected in the resected tumors. By competitive binding analysis, high affinity binding sites for ^{125}I -ET-1 were also detected in the same resected tissues. Concomitant existence of ET and its receptor suggests that ET may play an important role in these tumors in modulating the secretion of catecholamines from the tumors by an autocrine/paracrine fashion.

はじめに

褐色細胞腫は比較的な疾患であるが、二次性高血圧症の原因として重要な疾患の一つである。今回我々は、褐色細胞腫の2症例につき近年構造決定された血管収縮性ペプチドホルモンで、その autoceine 機能が注目されているエンドセリン (Endothelin, ET)¹⁾ の病態への関与につき検討を加えたので報告する。

症 例

症例 1²⁾

患者：25 歳，女性

主訴：甲状腺腫，一過性の動悸

家族歴：家系に同様の疾患を認めず。

既往歴，生活歴：特記事項なし。

現病歴：生下時より眼瞼翻転，口唇肥厚と舌尖部外側縁の結節を認めた。2 年前より右側頸部腫瘤を自覚，1 年前より時に数分間持続する動悸発作が出現。舌尖部結節除去の目的で九州大学歯学部を受診。内分泌学的異常を疑われ，精査目的で昭和 59 年 4 月当科に紹介入院。

入院時現症：身長 163 cm，体重 41 kg，脈拍 84/分整，血圧 110/60 mmHg。眼瞼翻転，口唇肥厚を伴う特有の顔ぶりを呈す。頸部では，甲状腺右葉に径 3 cm，左葉に 1 cm の結節を伴うび慢性甲状腺腫を認めた。胸腹部異常なく，神経学的異常も認めず。

入院時検査成績：血糖の軽度高値 (116 mg/dl) 以外に特に異常を認めないが，血中 CEA 37.6 ng/ml，calcitonin (CT) 7200 pg/ml と共に著明高値。下垂体，甲状腺，副腎皮質系に異常を認めず。血中 CT は pentagastrin 負荷試験で前値の約 20 倍の過剰反応を示した。尿中 catecholamine (CA) は adrenaline

本論文は，第 3 回臨床代謝懇話会（世話人代表：九州大学医学部第三内科 名和田新教授，主題：高血圧の臨床，平成 3 年 8 月 23 日開催）で発表した。

(Ad) 143.8 $\mu\text{g/day}$, noradrenaline (NAd) 181.5 $\mu\text{g/day}$ と高値であった (表1)。

画像診断では、 ^{123}I 甲状腺シンチで両葉中部外側の欠損、逆に ^{201}Tl にて同部位の異常集積を認めた。体部CTでは左副腎部に径約2.5 cmの腫瘍病変と巨大結腸を認め、 ^{131}I -meta iodobenzylguanidine (MIBG) シンチで左副腎腫瘍部と甲状腺腫瘍部に異常集積像を認めた。さらに口唇生検にて粘膜神経腫の病理診断を得た。

以上より、両側の甲状腺髄様癌と左側の副腎褐色細胞腫および粘膜神経腫を示した Multiple endocrine neoplasia (MEN) II b 型と診断した。

治療経過：昭和59年7月左副腎腫瘍摘出にて、尿中 Ad, NAd の正常化と glucagon 負荷試験の陰性化、また動悸発作も消失した。病理学的に、褐色細胞腫と診断された。次いで同年9月、甲状腺全摘術を施行、術後、血中 CT と CEA の正常化を認めた。摘出甲状腺は、典型的な甲状腺髄様癌の組織像であった。

症例 2⁴⁾

患者：48歳、女性

主訴：心悸亢進、発汗

家族歴：兄は昭和31年褐色細胞腫にて死亡。長男、次女にも褐色細胞腫を認めた。

既往歴、生活歴：特記事項なし。

現病歴：昭和61年7月より誘因なく全身に著明な発汗と安静時の心悸亢進を自覚し、近医受診。腹部エコーにて両側副腎部に腫瘍を指摘され、同年9月当科

に紹介入院。

入院時現症：身長143 cm、体重43 kg、脈拍78/分、整、血圧116/68 mmHg。皮膚はやや浸潤。甲状腺腫を認めず、胸腹部異常なく、神経学的異常も認めず。

入院時検査成績：検尿、検便、検血、血液生化学に異常なし。内分泌学的検査にて、血中 NAd と尿中 NAd, VMA, Normetanephrine の高値を認め (表1)、glucagon 負荷試験にて有意の血圧上昇を認めた。耐糖能、血中 CEA, CT および下垂体副腎皮質系機能に異常を認めず。腹部超音波およびCT検査にて左右副腎部位に径3 cm および4 cm の充実性腫瘍を認めた。 ^{131}I -MIBG シンチでは両側副腎部に異常集積像を認めたが、甲状腺には異常所見を認めず。

以上より、家族性両側性副腎褐色細胞腫と診断した。

治療経過：昭和61年12月両側副腎腫瘍摘出術を施行し、右4.5×5.0×2.0 cm、左4.5×2.0×5.0 cm の腫瘍を摘出した。病理学的に良性褐色細胞腫と診断された。術後、尿中 CA は正常化し、自覚症状も軽度の発汗を残すのみとなった。

方 法

1. 組織中の Endothelin (ET) 含量の測定

摘出腫瘍組織標本より20 mM 塩酸含有1 M 酢酸中で ET を抽出。既報の RIA³⁾にて ET 含量を測定した。

2. ET 受容体の検討

腫瘍組織より既報⁵⁾に準じて膜分画を調整し、 ^{125}I -ET-1 に対する結合活性を測定した。

表1 臨床検査成績

	Case 1	Case 2	正常値
血中 Adrenaline	nd	0.02	<0.12 ng/ml
Noradrenaline	nd	1.86	0.06—0.45 ng/ml
尿中 Adrenaline	143.8	16.1	3.0—15.0 $\mu\text{g/day}$
Noradrenaline	181.5	652.0	26.0—121.0 $\mu\text{g/day}$
Dopamine	861.4	308.3	190—740 $\mu\text{g/day}$
Metanephrine	2.38	0.13	0.05—0.23 mg/day
Normetanephrine	1.02	2.14	0.07—0.26 mg/day
VMA	12.5	3.4	1.5—6.6 mg/day
HVA	nd	7.1	1.3—5.1 mg/day
血中 Calcitonin	7200	57	<100 pg/ml
CEA	37.6	1.2	<2.5 ng/ml

nd: not determined

結果および考察

表2に示す如く、摘出腫瘍組織中に症例1では0.65 ng/g 湿重量の、症例2では右1.09 ng/g 湿重量、左0.87 ng/g 湿重量のET様免疫活性を認めた。また高速逆相液体クロマトグラフィー上、このET様免疫活性のretention timeはauthentic ET-1のそれと同一であった³⁾。血中のET-1濃度は0.5-30.0 pg/mlであり⁶⁾、今回測定した腫瘍中含量(0.65-1.09 ng/g 湿重量)に比しきわめて低く、腫瘍中のETが血中から由来した可能性は考えにくい。

一方、同組織において¹²⁵I-ET-1に対する高親和性

表2 腫瘍組織中のET含量

		ET-LI (ng/g. wet weight)
Case 1		0.65±0.13
Case 2	Rt.	1.09±0.20
	Lt.	0.87±0.15

表3 腫瘍組織への¹²⁵I-ET-1の結合

		Kd (pM)	Bmax (pmol/mg protein)
Case 1		69	0.37
Case 2	Rt.	146	0.90
	Lt.	103	1.10

文 献

1) Boader MR and Marriott DM: Characterization of endothelin-1 stimulation of catecholamine release from adrenal chromaffin cells. J. Cardiovasc. Pharmacol. 13 (Suppl 5): S223-224, 1989

2) 藤尾信昭, 大橋昌夫, 柳瀬敏彦, 名和田 新, 植田太郎, 加藤堅一, 井林 博: 多発性内分泌腺腫症の1症例. 日内会誌 75: 1781-1786, 1986

3) Ohnaka K, Takayanagi R, Yamauchi T, Okazaki H, Ohashi M, Umeda F and Nawata H: Identification and characterization of endothelin converting activity in cultured bovine endothelial cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 168: 1128-1136, 1990

特異的結合を認め、その解離定数(Kd)および最大結合部位数(Bmax)は表3に示す通りであった。

ETは当初培養ブタ血管内皮細胞より強力な血管収縮性を有するペプチドホルモンとして単離、構造決定された⁷⁾。その後、ETには3種のisoform(ET-1, ET-2, ET-3)が存在し、血管内皮細胞のみならず種々の細胞、組織でETが産生分泌されていること、又血管収縮をはじめ種々の生理作用を有することが明らかとなった⁷⁾。一方、ET受容体も血管系をはじめとして種々の組織に分布し、ETが局所においてautocrine/paracrine的に働く可能性が示唆されている⁵⁾⁷⁾。Boaderら¹⁾はET-1が培養ウシ副腎髄質細胞よりのカテコールアミン分泌を刺激することを報告している。今回われわれが検討した褐色細胞腫の2症例の摘出組織においてETとET受容体の共存が証明されたことは、ETがautocrine/paracrine mechanismにより腫瘍よりのカテコールアミン分泌を調整する可能性を推察させる。

4) 大池正宏, 後藤一紀, 柳瀬敏彦, 土師正文, 大橋昌夫, 名和田 新, 加藤堅一, 井林 博: 濃厚な遺伝性を示した家族性褐色細胞腫の一家系. 臨床と研究 65: 183-186, 1988

5) Takayanagi R, Ohnaka K, Takasaki C, Ohashi M and Nawata H: Multiple subtypes of endothelin receptors in porcine tissues: characterization by ligand binding. affinity labeling and regional distribution. Regul. Pept. 32: 23-37, 1991

6) 高柳涼一, 名和田 新: 高血圧「エンドセリン」日本臨床(増刊号) 50: 340-346, 1992

7) Yanagisawa M and Masaki T: Molecular biology and biochemistry of the endothelins. Trends Pharmacol. Sci. 10: 374-378, 1989

(受付 1993-2-23)